

Japanese Patent Laid-open Publication No. HEI 8-112341 A

Publication date : May 7, 1996

Applicant : K.K. Nihon Seikosyo

Title : BONE PACKING MATERIAL AND ITS PRODUCTION

5

Concise explanation of the relevance

Among various types of calcium phosphates, JP 8-112341A has chosen hydroxyapatite to generate a bone filler, while the invention according to the present application has chosen tricalcium phosphate (β -TCP) among calcium phosphates to generate artificial bone implants. The difference between them lies in the generation process. Further, JP 8-112341A points out that β -TCP used in the invention according to the present application causes slower growth of osteoblasts than hydroxyapatites, which is another difference between the invention according to the present application and JP 8-112341A.

10

15

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 8 - 1 1 2 3 4 1

(43) 公開日 平成 8 年 (1996) 5 月 7 日

(51) Int. Cl.⁶
A61L 27/00

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 3 頁)

(21) 出願番号 特願平 6 - 2 7 1 8 3 5

(22) 出願日 平成 6 年 (1994) 10 月 12 日

(71) 出願人 0 0 0 0 4 2 1 5

株式会社日本製鋼所

東京都千代田区有楽町一丁目 1 番 2 号

(72) 発明者 伊藤 秀明

北海道室蘭市茶津町 4 番地 株式会社日本
製鋼所内

(72) 発明者 脇坂 裕一

北海道室蘭市茶津町 4 番地 株式会社日本
製鋼所内

(72) 発明者 久保木 芳徳

北海道札幌市西区西野 8 - 1 - 4 - 3 7

(74) 代理人 弁理士 横井 幸喜

(54) 【発明の名称】 骨充填材およびその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 骨育成が速い骨充填材を得る。

【構成】 リン酸カルシウムからなる多孔質体の気孔壁面に、骨芽細胞が石灰化した骨様組織が形成された骨充填材。リン酸カルシウムからなる多孔質体上で、骨髄を培養して、骨芽細胞を増殖させ、該多孔質体の気孔内に石灰化した骨様組織を形成する骨充填材の製造方法

【効果】 得られた骨充填材を体内に充填した後、骨様組織が早期に骨化して、骨育成が安全かつ速やかに行われ、治療期間を短縮することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 リン酸カルシウムからなる多孔質体の気孔壁面に、骨芽細胞が石灰化した骨様組織が形成されていることを特徴とする骨充填材

【請求項 2】 リン酸カルシウムからなる多孔質体上で、骨髄を培養して、骨芽細胞を増殖させ、該多孔質体の気孔内に石灰化した骨様組織を形成することを特徴とする骨充填材の製造方法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、医療分野、特に外科、口腔外科で用いられる骨欠損部への充填材およびその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 従来、疾病、事故、手術などによって生じた骨の欠損部や空隙に対しては、自家骨を移植して充填する方法が行われてきた。これは患者の他の部位から骨を採取し、欠損部、空隙へ移植するものであり、移植部での骨の一体化が速やかに進行する反面、骨を採取するために二次的な手術が必要であり、患者の苦痛が大きいという問題がある。この苦痛をなくすために、各種のハイドロキシアパタイト製骨充填材が用いられている。特に、特開平 3 - 1 5 8 1 6 4 号、同 3 - 4 5 2 6 7 号には、骨芽細胞や骨髄細胞を含む体液とともに充填することで、生体適合性にすぐれ異物反応や炎症反応なしに骨形成を行う方法が提案されている。しかし、これらの方法も含めて、従来のハイドロキシアパタイト製骨充填材は、体内に充填後、完全に骨形成されるまでに時間がかかるという問題がある。この発明は、上記事情を背景としてなされたものであり、体内から取り出した骨髄細胞を十分に増殖させて骨用組織とした骨充填材およびその製造方法を提供するものである。

【0003】

【課題を解決するための手段】 上記課題を解決するため、本願発明の骨充填材は、リン酸カルシウムからなる多孔質体の気孔壁面に、骨芽細胞が石灰化した骨様組織が形成されていることを特徴とする。また、本願発明の骨充填材の製造方法は、リン酸カルシウムからなる多孔質体上で、骨髄を培養して、骨芽細胞を増殖させ、該多孔質体の気孔内に石灰化した骨様組織を形成することを特徴とする。

【0004】 なお、上記したリン酸カルシウムとしては、ハイドロキシアパタイト $[Ca_3(P_2O_7)(OH)_2]$ 単相を用いるのが望ましく、乾式法、湿式法などの方法で合成することができる。ハイドロキシアパタイトは、天然の骨の無機質成分と同じ組成を有し、生体内での骨形成が速い。しかし、CaとPの比が $Ca/P = 1.67$ からずれた非化学量論比組成のハイドロキシアパタイトを熱処理した場合や $1300^{\circ}C$ 以上の高温で熱

処理を行った場合には、分解によりリン酸三カルシウムやリン酸四カルシウムが現れる。これらの分解生成物は容易に溶解するため、pHが上昇し、骨芽細胞の増殖が遅れる。したがって、ハイドロキシアパタイトは焼結後においても分解生成物のない単相のものがよい。

【0005】 また、本願発明の多孔質体は、成形体または顆粒体のいずれであってもよい。成形体としては、 $100 \sim 300 \mu m$ 径の大きさを有する気孔が $50 \sim 80\%$ の気孔率で形成されているのが望ましい。また、顆粒体としては、粒径が $300 \sim 1000 \mu m$ であって、該粒子内に $100 \sim 300 \mu m$ 径の大きさを有する気孔が $50 \sim 80\%$ の気孔率で形成されているのが望ましい。上記した成形体または顆粒体の気孔は、上記範囲内で均一の径を有し、さらに真球状の形状からなるのが望ましく、また三次元的に連続しているのが一層望ましい。

【0006】 本願発明で用いるリン酸カルシウムの製造方法は特に限定されないが、例えば、湿式法により合成したハイドロキシアパタイト粉末を、熱分解が可能な有機物やカーボンなどからなる真球状の気孔形成材と所定の割合で混合し、金型によるプレス成形および等方静水圧プレスによる緻密化を行った後、窒素などの不活性ガス雰囲気下あるいは大気中で加熱して気孔形成材を炭除去し、さらに大気中で焼結することにより作成できる。顆粒状粉末の場合は、等方静水圧プレス後、あるいは焼結後に粉碎し、フルイ分けすることで所定の粒径の多孔質顆粒体を得ることができる。このときに用いるハイドロキシアパタイト粉末に数～数十 μm の大きさのものを使用すると、プレスにより球形の気孔形成材に密着するときにその表面に凹凸が生じやすく、焼結処理後もその凹凸形状が維持され、骨芽細胞の増殖能力が向上する。

【0007】

【作用】 すなわち本願発明によれば、気孔の存在などにより、骨髄細胞中の骨芽細胞は、リン酸カルシウム材によく付着するため、骨髄細胞が盛んに増殖し、その中でも骨芽細胞はリン酸カルシウム成分によって分化が進行して活発に増殖する。なお、リン酸カルシウム材を顆粒体にすれば、骨髄細胞との接触はより効率的になり、骨芽細胞の増殖もより活発になる。また増殖は体外で起こるので、培養環境のコントロールが容易であり、優先的な骨芽細胞への分化を生じさせることができる。

【0008】 そして増殖した骨芽細胞をさらに培養を続けることにより、多孔質体の気孔内に石灰化した骨様組織が形成される。これは血管を含まないため、体内の骨とは異なるが、石灰化した組織となっているため、埋植後の骨化を容易に行うことができる。したがって、この骨充填材を使用すれば急速に骨が育成されるとともに周囲の骨組織とも良好に結合し、短期間での治療が可能になる。また、培養に用いる骨髄は患者自身から採取することにより、骨充填材を体内に充填する際に骨様組織が

免疫反応をおこすこともない。なお、培養時には共存物質を添加することも可能であり、コラーゲン、BMP（骨形成タンパク質）などを使用することができる。なお、培養時には、骨様組織の増殖をコントロールして、気孔の空隙および気孔間の空隙が確保されている状態で培養を停止するのが望ましく、過度に培養を続けると、空隙が塞がれてしまい連結性が損なわれる。良好な連結性が維持されていると、体内に充填した際に空隙を通して血管や神経が円滑に成長するので、骨化はより良好に進行する。

【0009】以下に詳細な作用とともに、望ましい構成の限定理由を述べる。約10 μ mの骨芽細胞を安定に保持し、効率的に増殖させるためには、前述したように気孔径としては100～300 μ mであるの望ましい。これは気孔径が100 μ m未満の場合には骨芽細胞が気孔内に円滑に侵入することができず、また、300 μ mを越えると、細胞が気孔から容易に流出してしまうためである。また多孔質体内部まで細胞が侵入し、十分な湿潤性を維持するためには気孔が連続しているのが望ましい。異方性のない三次元的な気孔の連続性を持たせるためには、真球状の気孔形状が最適である。さらには、多孔質体全体に均一に細胞を侵入させるためには、気孔径ができるかぎり均一であることが望ましい。

【0010】この気孔率が50%未満の場合には、形成される気孔の連続性が低下し、独立した閉じた気孔が生成されてしまうため、細胞の侵入が行えなくなってしまう。また、均一径の球の最密充填の場合に、球の占める体積は74%であり、リン酸カルシウムの微細な気孔を考慮すれば、80%を越えると気孔形成材間にリン酸カルシウム粉末が十分な量まで充填されない状態となり、等方静水圧プレスによっても緻密化が達成されないの

で、前述したように50～80%の気孔率が望ましい。また、気孔内部の表面は、滑らかな状態でなく、微細な凹凸があるのが望ましく、これにより細胞の付着がスムーズに行われ、増殖を速める要因となる。

【0011】また、リン酸カルシウムとしてハイドロキシアパタイト単相を使用しても、その表面が溶出しやすく、局所的なpH上昇を生じ骨芽細胞の侵入が遅くなる傾向があるので、リン酸カルシウム材を生体内に充填する前に、中性のリン酸塩緩衝溶液に浸すなどして洗浄することにより、溶出し易い成分を予め取り去ってしま

【0012】

【実施例】リン酸水素カルシウム二水和物[CaHPO₄・2H₂O]をアルカリ水溶液中で加水分解してカルシウムとリンの比(Ca/P)が、1.67のヒドロキシアパタイト粉末(リン酸カルシウム粉末)を得た。この粉末は、平均粒径15 μ mのフレーク状結晶であり大気中にて800℃で3時間仮焼を行った後、粒径100～200 μ mの球状アクリル系樹脂を、容積比率で約70%添加し混合した。この混合粉を、CIP法により3,

000kg/cm³で加圧して、円柱形状に成形し、得られた圧粉成形体を、窒素加圧下で加熱してアクリル系樹脂を蒸発分離させ、さらに大気中で1200℃で1時間の焼結を行なった。

【0013】この焼結体を粉碎して、300～500 μ mの粒径のヒドロキシアパタイト顆粒体(以下「pp-HAP」という)をフルイ分けにより回収した。この顆粒体には、100～200 μ m径の気孔が、気孔率約70%で形成されており、気孔の内表面には、1 μ m程度の微細な凹凸が形成されていた。上記pp-HAPと、これにコラーゲン溶液を含浸させたもの(265mg pp-HAP+0.4%コラーゲン300 μ l)を実施例として用意し、これをファルコン製のプラスチックディッシュ(35mm径)に一層となるように敷き、 α -MEM+15%FCSを培地として、骨芽細胞の培養を行なった。培養用の細胞には、ラット大腿骨より採取した骨髓をフラスコ中で4日間培養し、コンフルエントに達した付着性細胞を分離し、5 \times 10⁴個/ディッシュの細胞を用いた。

【0014】上記の細胞培養を37℃で1週間行ったものを比較材とし、5週間行ったものを発明材とした。比較材は、気孔内で骨芽細胞が良好に増殖していたが石灰化にまでは至っていなかった。これに対し発明材は骨芽細胞の石灰化が進行して気孔の内壁に一樣に骨様組織が形成されていた。上記発明材および比較材をラットに移植して骨化の進展状況を観察した。その結果、1週間の培養を行ったものでは、4週目において新生骨が良好に形成されていた。これに対し、体外で5週間の培養を行ったものは、2週目において新生骨が良好に形成されており、骨化が極めて早く進行していた。

【0015】

【発明の効果】以上説明したように本願発明の骨充填材によれば、リン酸カルシウムからなる多孔質体の気孔壁面に、骨芽細胞が石灰化した骨様組織が形成されているので、体内に充填した後に安全かつ早期に骨が形成される効果がある。また、本願発明の骨充填材の製造方法によれば、リン酸カルシウムからなる多孔質体上で、骨髓を培養して、骨芽細胞を増殖させ、該多孔質体の気孔内に石灰化した骨様組織を形成するので、安全で骨形成の早い骨充填材を得ることができる。